

**Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
“Уральский государственный медицинский университет”
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии

Литусов Н.В.

ВОЗБУДИТЕЛЬ СИФИЛИСА

Иллюстрированное учебное пособие

Екатеринбург, 2017

УДК 612

Рецензент: доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии
ФГБОУ ВО УГМУ Слободенюк А.В.

Литусов Н.В. Возбудитель сифилиса. Иллюстрированное учебное пособие. –
Екатеринбург: Изд-во УГМУ, 2017. - 32 с.

В иллюстрированном учебном пособии рассматриваются вопросы истории открытия и изучения возбудителя сифилиса, его морфологические, тинкториальные, культуральные, биохимические, антигенные свойства, факторы патогенности, патогенез сифилиса, клинические признаки, вопросы профилактики и лечения этого заболевания. Пособие содержит вопросы для самоконтроля усвоения материала и тренировочные тестовые задания.

Учебное пособие предназначено для внеаудиторной самостоятельной подготовки студентов, изучающих микробиологию в процессе обучения по специальностям Лечебное дело, Педиатрия, Медико-профилактическое дело, Стоматология и Фармация.

© Литусов Н.В.

© УГМУ, 2017

Содержание

Введение	4
Историческая справка	4
Таксономическое положение	6
Морфологические и тинкториальные свойства	7
Культуральные свойства.....	10
Биохимические свойства	11
Резистентность.....	11
Антигенная структура.....	11
Факторы патогенности.....	11
Эпидемиология и патогенез сифилиса.....	12
Клиническая картина сифилиса.....	14
Иммунитет.....	18
Диагностика сифилиса.....	19
Лечение.....	26
Профилактика	26
Вопросы для контроля усвоения материала	26
Тренировочные тестовые задания	26
Учебная и методическая литература	30

Введение

Сифилис (syphilis, lues, французская болезнь, итальянская болезнь, немецкая болезнь, любовная чума) - хроническое инфекционное заболевание человека, характеризующееся первичным аффектом с поражением слизистых оболочек и кожи в месте входных ворот инфекции, с последующими полиорганными поражениями (вовлечением в процесс внутренних органов, костей, нервной системы) и прогрессирующим течением (периоды активных проявлений чередуются с периодами латентности).

В России заболеваемость сифилисом остается на высоком уровне. Так, в 1991 г. заболеваемость сифилисом составляла 7,1 случая на 100 тысяч населения, в 1998 г. – 277,2 случая на 100 тысяч населения, в 2009 г. – 53,3 случая на 100 тысяч населения, в 2010 г. – 49,9 случая на 100 тысяч населения, в 2011 г. – 37,9 случая на 100 тысяч населения.

Историческая справка

Первое описание сифилиса представлено в поэме Д. Фракасторо “Сифилис, или о галльской болезни”, вышедшей в 1530 г. (рисунок 1).

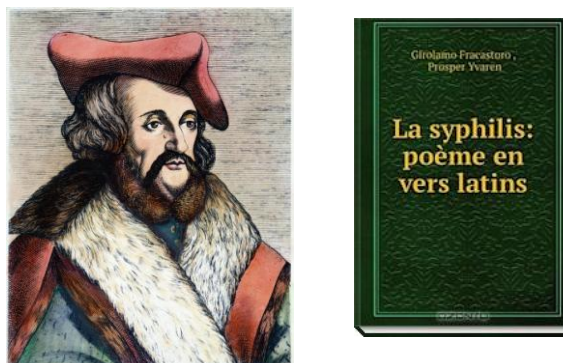


Рисунок 1 – Джироламо Фракасторо (Girolamo Fracastoro, 1478–1553 гг.) и его поэма о сифилисе.

Он описал в стихотворной форме заболевание у пастуха по имени Сифилус, который разгневал богов Олимпа и был наказан ужасной болезнью. Все тело Сифилуса было поражено сыпью, бубонами и язвами.

Существует 3 основных гипотезы происхождения сифилиса: американская, европейская и африканская. Согласно американской гипотезе, в Европу сифилис занесли матросы с кораблей Колумба от аборигенов острова Гаити. К 1500 г. сифилис распространился уже по всей Европе, Северной Африке, Турции, Китаю и Индии. Доказательством этой гипотезы является установление родственной генетической связи возбудителя сифилиса с южноамериканскими трепонемами.

Согласно европейской гипотезе, описания клинических симптомов, напоминающих поражения при сифилисе, встречаются в работах Гиппократов, Галена, Авиценны и других ученых. В подтверждение этой гипотезы приводятся

характерные для сифилиса поражений костей древних людей, проживавших в Европе.

Согласно африканской гипотезе, возбудители сифилиса, фрамбезии, пинты и беджеля (эндемического сифилиса) произошли от единого предка в период раннего неолита. Из Африки сифилис в последующем распространился в результате войн, вывоза рабов, торговых связей.

В России первые случаи сифилиса были отмечены в 1499 г. В 1763 г. в Санкт-Петербурге была открыта специализированная больница, первым заведующим которой был Д.С. Самойлович. В 1869 г. при Медико-хирургической академии в Санкт-Петербурге впервые открылись кафедры дерматологии и сифилидологии, что позволило повысить качество медицинской помощи населению.

Возбудитель сифилиса был открыт 3 марта 1905 г. немецкими учеными Ф. Шаудином и Э. Хоффманном (рисунок 2).



А



Б

Рисунок 2 – А - Фритц Шаудинн (Fritz Schaudinn, 1871–1906 гг.); Б – Эрих Хоффманн (Erich Hoffmann, 1868-1959 гг.).

Известно, что протозоолог Ф. Шаудин обнаружил возбудителя в поле зрения микроскопа в неокрашенных мазках, приготовленных венерологом Э. Хоффманном из папулы больной сифилисом женщины.

В 1906 г. немецкий ученый А. Вассерманн (рисунок 3) совместно с А. Нейссером и К. Бруком предложил серологическую реакцию для диагностики сифилиса (реакцию Вассерманна).



Рисунок 3 – Август Пауль фон Вассерманн (August Paul von Wassermann, 1866-1925 гг.).

В 1949 г. американские иммунологи Р.А. Нельсон (R.A. Nelson) и М.М. Майер (M.M. Mayer) предложили серологическую реакцию иммобилизации трепонем (РИБТ – реакция иммобилизации бледных трепонем, Nelson-Mayer test, TPI – *Treponema pallidum* immobilization test). В основе реакции лежит способность сыворотки крови больных сифилисом обездвиживать бледные трепонемы (сыворотка крови здоровых людей этой способностью не обладает). Эта реакция дает положительные результаты при всех трепанематозах, поэтому непригодна для дифференциальной диагностики заболеваний, вызванных разными трепонемами.

В 1909 г. немецкий врач основатель химиотерапии П. Эрлих (рисунок 4) предложил для лечения сифилиса первый противосифилитический препарат сальварсан (препарат “606”, “спасительный мышьяк”), а в 1912 г. – неосальварсан (препарат “914”).

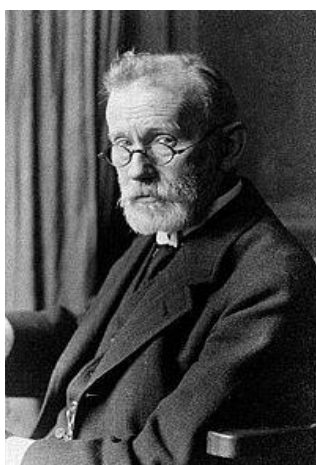


Рисунок 4 – Пауль Эрлих (Paul Ehrlich, 1854-1915 гг.).

После открытия антибиотиков началась новая эра в лечении сифилиса. До настоящего времени антибиотикотерапия является наиболее эффективным методом лечения сифилиса.

Таксономическое положение

Возбудитель сифилиса (*Treponema pallidum*) относится к роду *Treponema*, семейству *Spirochaetaceae*, порядку *Spirochaetales*, классу *Spirochaetia*, типу *Spirochaetes* (греч. *speira* - спираль, *chaite* - волос). В составе семейства *Spirochaetaceae* выделяют рода *Spirochaeta* и *Treponema*. Род *Treponema* включает патогенный для человека вид *T. pallidum* с 4 подвидами: *T. pallidum pallidum* – возбудитель сифилиса, *T. pallidum endemicum* – возбудитель беджеля (эндемического сифилиса, невенерического сифилиса детского возраста), *T. pallidum pertenue* – возбудитель фрамбезии (тропической гранулемы, невенерического сифилиса) и *T. carateum* – возбудитель пинты (карате).

Непатогенные виды трепонем (*T. denticola*, *T. macrodenticum*, *T. orale* и др.) обнаруживаются в составе нормальной микробиоты ротовой полости, пищеварительного тракта, половых органов человека. В ротовой полости человека

встречается также *T. vincentii*, которая в ассоциации с фузобактериями вызывает язвенно-плёчатую ангину Симановского-Плаута-Венсана.

Морфологические и тинкториальные свойства

Трепонемы (греч. *trepo* – вращаться, *nema* – нить) представляют собой тонкие спиралевидные длинные микроорганизмы, имеющие 8-12 завитков. Длина клеток составляет 8-20 мкм, диаметр 0,25-0,35 мкм. Завитки расположены на равном расстоянии друг от друга (рисунок 5).



Рисунок 5 – Трепонема, сканирующая электронная микроскопия.

Трепонемы подвижны, их движения плавные, что является важным дифференциально-диагностическим признаком.

Геном *T. pallidum* представлен кольцевой двухцепочечной молекулой ДНК.

Тело трепонем представлено цитоплазматическим (протоплазматическим) цилиндром, покрытым цитоплазматической мембраной и плотно прилегающим к ней слоем пептидогликана. Цитоплазматический цилиндр содержит цитоплазму, нуклеоид, рибосомы и мезосомы. Он штопорообразно навит на осевую (**аксиальную**) нить, состоящую из сплетения фибрилл. **Фибриллы** состоят из белка флагеллина и являются двигателем трепонем. Один конец каждой фибриллы прикреплен к специальным тельцам (**блефаропластам**), расположенным на полюсах цилиндра и укрепленным в цитоплазматической мембране (рисунок 6).

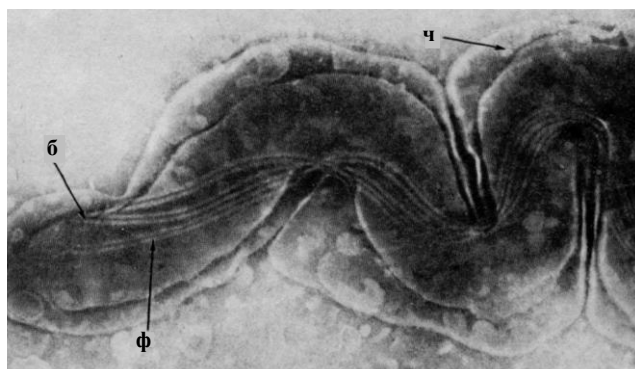


Рисунок 6 – Электронная фотография *T. pallidum*: б – блефаропласт; ф – фибриллы; ч – чехол (Мотавкина Н.С., Артемкин В.Д., 1976).

Другой конец фибрилл остается свободным и заканчивается на противоположном конце цилиндра. Из обоих концов клетки выходит одинаковое количество фибрилл. Общее число фибрилл на клетку варьирует от 2 до 100 и более в зависимости от вида спирохет. У трепонем имеется по 3-10 фибрилл с каждой стороны, у *T. pallidum* с каждого конца отходит по 3 фибриллы. Снаружи располагается тонкая и эластичная **наружная клеточная стенка**, которая напоминает внешнюю мембрану грамотрицательных бактерий, но не содержит ЛПС. Таким образом, жгутики спирохет располагаются внутриклеточно. Схема строения трепонем представлена на рисунке 7.

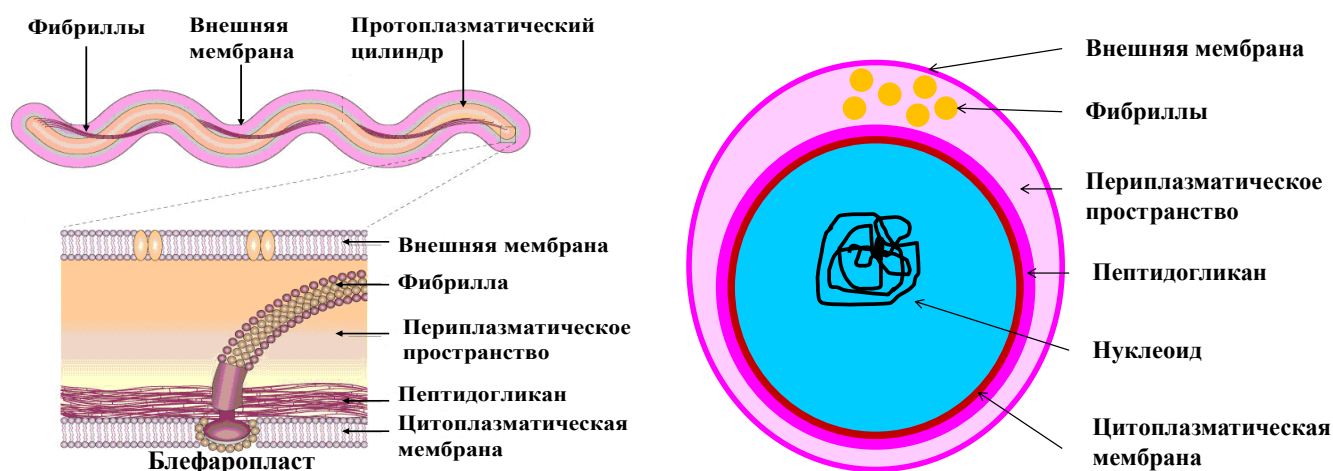


Рисунок 7 – Схема строения трепонем.

Бледная трепонема не образует спор и капсул. Однако в организме человека и экспериментальных животных возбудитель может синтезировать бесструктурное слизеобразное (капсулоподобное) вещество (чехол) мукополисахаридной природы.

Цикл развития бледной трепонемы составляет 30-33 часа. Размножение трепонем происходит путем поперечного деления (рисунок 8).

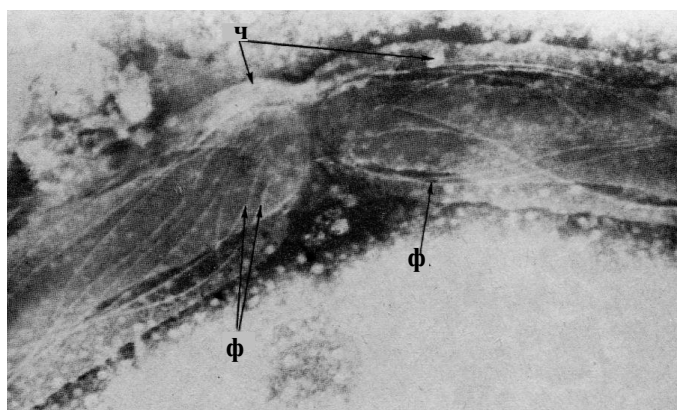


Рисунок 8 – Поперечное деление трепонем: ч – капсулоподобный чехол; ф – фибриллы (Мотавкина Н.С., Артемкин В.Д., 1976). Видна поперечная перегородка.

Фибриллы обеспечивают спирохетам различные виды движения. В отличие от сапрофитных трепонем для возбудителя сифилиса характерны следующие виды движений:

- поступательное движение;
- вращательное движение (вращение вокруг продольной оси);
- сгибательное движение (маятникообразное);
- волнообразное (контрактивное).

По Граму трепонемы окрашиваются в розовый цвет (грамотрицательные), но очень слабо. Дифференциальным методом окраски является метод Романовского-Гимзы, при котором трепонемы окрашиваются в бледно-розовый цвет, в результате чего трепонемы называют “бледной спирохетой или бледной трепонемой” (рисунок 9).



Рисунок 9 – Возбудитель сифилиса, окраска по методу Романовского-Гимзы.

Для окраски трепонем применяют также метод протравливания, метод импрегнации серебром по Морозову, метод флюоресцирующих антител (РИФ). Для визуализации трепонем в неокрашенном живом состоянии применяют метод темнопольной микроскопии (рисунок 10).

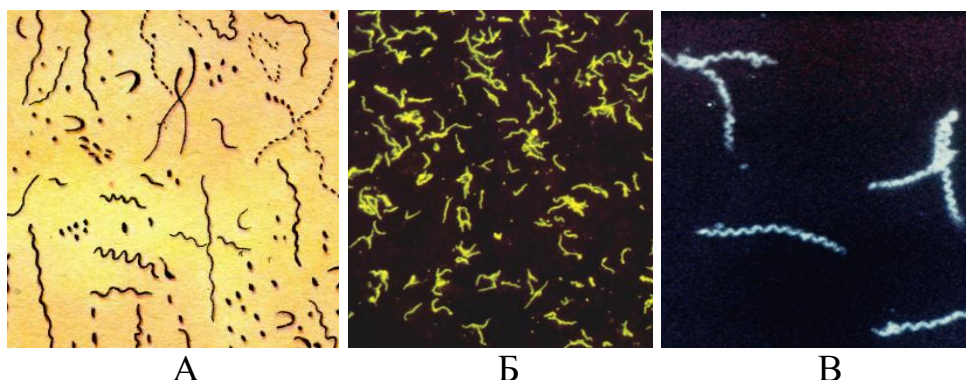


Рисунок 10 – Микроскопическая картина *T. pallidum*: А – серебрение по Морозову (Мотавкина Н.С., Артемкин В.Д., 1976); Б – РИФ; В – темнопольная микроскопия.

При неблагоприятных условиях спирохеты способны формировать *цисты покоя* и L-формы. Образование цист происходит путем свертывания нескольких трепонем в клубок, который покрывается общей муциноподобной оболочкой, защищающей бактерии от действия неблагоприятных факторов, в том числе

лекарственных средств. В виде цист трепонемы могут существовать длительное время, не оказывая на организм патогенного влияния. Формирование цист обуславливает резистентность некоторых больных к противосифилитической терапии. При благоприятных условиях происходит реверсия цист в исходную форму, то есть образование вегетативных форм (рисунок 11).

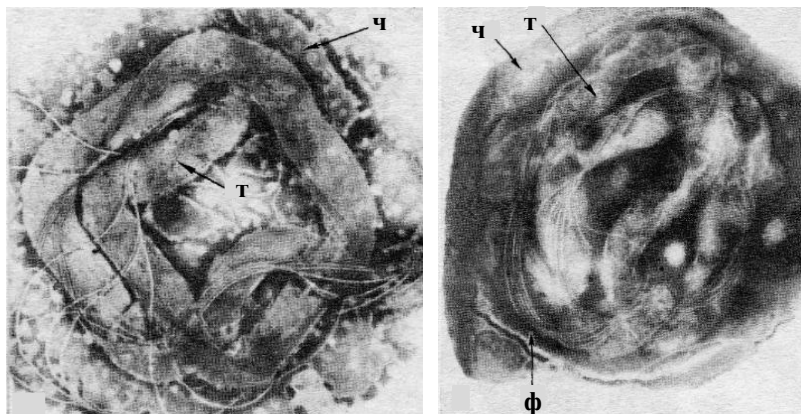


Рисунок 11 – Цисты трепонем, электронная микроскопия (Мотавкина Н.С., Артемкин В.Д., 1976); ч – чехол, т – трепонемы, ф – фибриллы.

При неблагоприятных условиях в организме (в частности, под влиянием антибиотиков, сульфаниламидов) трепонемы способны образовывать L-формы (рисунок 12).

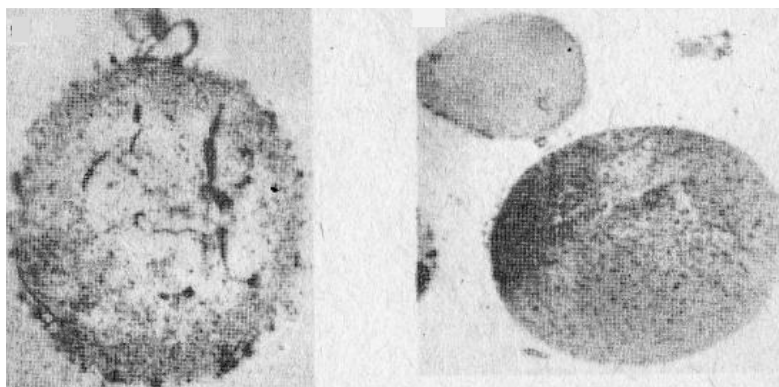


Рисунок 12 – L-формы *T. pallidum* (Мотавкина Н.С., Артемкин В.Д., 1976).

Культуральные свойства

Возбудитель сифилиса является микроаэрофилом. Бледная трепонема плохо растет на питательных средах, поэтому бактериологическое исследование сифилиса в лабораторной практике не применяется. Культивируемые на питательных средах спирохеты теряют патогенные свойства. Для получения культуры трепонем возбудитель сифилиса культивируется путем заражения кроликов. Размножение бледной трепонемы происходит в узком интервале температур – около 37°C.

Биохимические свойства

Биохимические свойства трепонем изучены плохо. Некоторые штаммы разлагает глюкозу, галактозу, сахарозу, мальтозу и маннит с образованием кислоты (бродильный метаболизм); образуют индол и сероводород; разжижают желатину. Трепонемы не продуцируют каталазу, уреазу, оксидазу, не восстанавливают нитраты.

Резистентность

В окружающей среде трепонемы быстро погибают. При 60°C они инактивируются в течение 15 минут, при 100°C - моментально. При низкой температуре они сохраняются до 50 суток, при замораживании – до года. Трепонемы быстро гибнут при действии дезинфицирующих веществ, чувствительны к антибиотикам (пенициллину, эритромицину, карбенициллину и др.). Во влажном отделяемом бледная трепонема живет до 12 и более часов. На предметах домашнего обихода трепонемы сохраняют патогенные свойства до высыхания отделяемого. Длительное время (до 110 дней) сохраняются в тканях трупа. Заражение от трупа возможно в первые двое суток.

Антигенная структура

У возбудителя сифилиса определяются белковые, полисахаридные и липидные антигены. Наиболее известным является так называемый **“антиген Вассермана”** или **“кардиолипиновый антиген”**. Он содержится не только в составе трепонем, но и в сердечной мышце млекопитающих, поэтому экстракт липопротеидов из сердца быка используется в диагностических серологических реакциях. По своей химической структуре этот антиген представляет собой дифосфадил глицерин. Антитела к этому антигену образуются только у больных сифилисом, что используется при диагностике заболевания (реакция Вассермана – реакция связывания комплемента).

Антигены белковой природы являются общим для патогенных и сапрофитных трепонем. Они термолабильные, разрушаются при 70-80°C.

Антигенный комплекс белка с РНК используется в реакции иммобилизации бледных трепонем (РИБТ или РИТ).

Антигены наружной мембраны возбудителя сифилиса, состоящие из фосфолипидов, называются реагинами.

Факторы патогенности

Основные факторы патогенности бледной трепонемы:

- **белки внешней мембраны** Tromp1 и Tromp2 (Treponema pallidum rare outer membrane protein 1, 2 – редкие белки наружной мембраны), способствующие адгезии возбудителя на клетках хозяина;
- **гиалуронидаза**, облегчающая распространение возбудителя по тканям и периваскулярную инфильтрацию тканей;
- **ускользание от фагоцитоза** за счет образования на своей поверхности слоя фибронектина;
- **периплазматические жгутики** (фимбрии), обеспечивающие хемотаксис и способность внедряться в межклеточное пространство эндотелия;
- формирование **полимембранных фагосом**, обеспечение незавершенного фагоцитоза и длительное сохранение трепонем в организме.

Факторы патогенности бледной трепонемы представлены на рисунке 13.

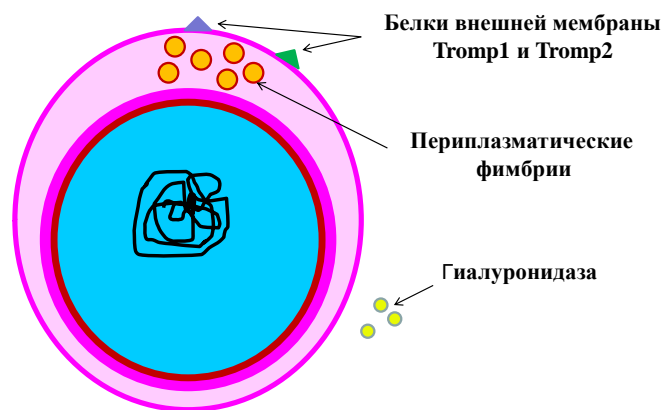


Рисунок 13 – Факторы патогенности возбудителя сифилиса.

Эпидемиология и патогенез сифилиса

Источник инфекции – больной сифилисом человек. Наибольшую опасность представляют больные с активными проявлениями сифилиса в первичном и вторичном периодах. Больные с поздними формами сифилитической инфекции мало контагиозны. В естественных условиях болеет только человек, животные не восприимчивы к данному заболеванию. В экспериментальных целях возможно заражение обезьян и кроликов. Заболевание распространено повсеместно. По данным ВОЗ, ежегодно в мире заболевает сифилисом около 50 млн. человек.

Механизм передачи – контактный. **Основной путь передачи** – половой, реже – контактно-бытовой и трансплацентарный. Возбудитель не способен проникать через плаценту в первом триместре беременности, поэтому лечение матери в эти сроки препятствует инфицированию плода.

Проникновению возбудителя в организм препятствуют следующие естественные барьеры:

- неповрежденная кожа за счет продуктов потовых и сальных желез (молочной кислоты, жирных кислот);
- слизь половых путей за счет вязкости (препятствие продвижению возбудителя);

- бактерицидные компоненты организма (спермин, лизоцим, бактерицидные протеолитические ферменты);
- нормальная микробиота организма (например, палочки Додерлейна во влагалище);
- фагоцитоз.

Существует возможность заражения медицинского персонала при выполнении своих профессиональных обязанностей: при осмотре больных, лечебных манипуляциях, при вскрытии трупов больных сифилисом. Кровь больных сифилисом наиболее заразна в инкубационном периоде, при первичном и свежем вторичном сифилисе. Большое количество бледных трепонем находится в слюне больных с локализацией очага в полости рта. При оказании стоматологической помощи таким пациентам возможно инфицирование стоматолога, особенно при наличии микротравм на коже рук.

Патогенез. Заражение сифилисом происходит через микротравмы кожи или слизистых оболочек половых путей, рта, прямой кишки. После проникновения в организм *T. pallidum* взаимодействует с фибронектином и другими клеточными рецепторами организма. После адгезии благодаря винтообразным движениям трепонемы входят в контакт с эндотелием сосудов и разрушают соединительную ткань вокруг сосудов, в результате чего стенки сосудов спадаются. Развивается тромбоз, эндопериартерииты, некроз и изъязвление тканей. В результате этого возникает первичный аффект в виде уплотненной папулы. Затем поверхность ее некротизируется с образованием эрозии или язвы с четкими границами. Бледная трепонема при этом находится в межэпителиальном пространстве, в инвагинациях клеток эндотелия, внутри лимфатических сосудов и лимфоузлов.

В последующем возбудитель мигрирует в лимфатические узлы, а затем в кровь. С током крови он диссеминирует по организму. Со временем развиваются иммунные реакции организма, что препятствует дальнейшему распространению возбудителя, но не обеспечивает полную элиминацию трепонем.

Схема патогенеза сифилиса представлена на рисунке 14.



Рисунок 14 – Схема патогенеза сифилиса.

Течение сифилиса при отсутствии эффективного лечения характеризуется двумя особенностями:

- волнообразное течение (смена активных проявлений заболевания периодами скрыто протекающей инфекции);
- постепенное изменение характера поражения органов и тканей (по мере течения заболевания поражения принимают все более выраженный и тяжелый характер).

Сифилис протекает циклически, в несколько стадий (периодов). Однако последовательность стадий наблюдается не всегда. Периоды последовательно сменяют друг друга только при отсутствии специфической терапии.

Клиническая картина сифилиса

В соответствии с Международной классификацией болезней 10 пересмотра (МКБ-10) вместо стадий выделяют следующие клинические формы сифилиса:

- ранний сифилис (первичный сифилис, вторичный сифилис, ранний сифилис скрытый, ранний сифилис неуточненный);
- поздний сифилис (поздний сифилис скрытый, кардиоваскулярный сифилис, нейросифилис и другие формы сифилиса);
- врожденный сифилис (ранний врожденный сифилис, поздний врожденный сифилис и другие формы).

В повседневной практике традиционно течение сифилиса подразделяется на следующие периоды:

- инкубационный период;
- первичный сифилис;
- вторичный сифилис;
- третичный сифилис.

Инкубационный период в среднем длится 3-4 недели с момента заражения. Если в течение инкубационного периода применяются антибиотики, продолжительность инкубационного периода может увеличиваться до 3-4 месяцев. В течение инкубационного периода трепонемы преимущественно лимфогенным путем постепенно распространяются по организму, достигая региональных лимфатических узлов. Уже в первые дни после заражения трепонемы в небольшом количестве проникают в кровь. Таким образом, к началу первичного сифилиса возбудитель распространяется по организму. Инкубационный период продолжается от момента проникновения возбудителя в организм до возникновения в месте входных ворот твердого шанкра.

Первичный сифилис начинается с появления на месте внедрения возбудителя первичной сифиломы (твёрдого шанкра, первичного аффекта, первичной эрозии, первичного склероза) — первого клинического признака сифилиса. Он возникает через 3-4 недели после заражения на месте внедрения бледной трепонемы. **Твердый шанкр** представляет собой неглубокую, с ровными краями, блюдцеобразную, практически безболезненную, некровоточащую, резко отграниченную от окружающих тканей язвочку. Основание и края язвочки имеет плотную хрящеподобную консистенцию, от чего и произошло название - твердый

шанкр. Твёрдый шанкр может локализоваться на коже и слизистой оболочке половых органов, на красной кайме губ, реже - на слизистых оболочках щек, твердого и мягкого неба, на миндалинах и в других местах. Поэтому атипичная локализация твердого шанкра проявляется в виде шанкра - панариция (на пальцах рук), шанкра - амигдалита (в ротоглотке). Различные варианты твердого шанкра представлены на рисунке 15.



Рисунок 15 – Твёрдый шанкр на половом члене (а), шанкр-панариций (б) и шанкр – амигдалит (в).

В течение первичного сифилиса трепонемы в большом количестве поступают в кровь и распространяются по организму. Через 7-10 дней от начала болезни наблюдается увеличение лимфатических узлов (полилимфаденит). При этом развивается генерализованная **спирохетемия**. В результате генерализации процесса могут наблюдаться головная боль, слабость, бессонница. Со временем твёрдый шанкр бесследно исчезает. Продолжительность первичного сифилиса составляет 6-8 недель. Первичный сифилис продолжается до возникновения на коже и слизистых оболочках специфической сыпи.

Первичный сифилис подразделяется на 2 периода: серонегативный и серопозитивный. В серонегативной периоде (3-4 недели после появления шанкра) кардиолипидные тесты отрицательные. В серопозитивном периоде серологические реакции становятся положительными.

Вторичный сифилис - это фаза генерализованной инфекции с поражением кожи, внутренних органов и нервной системы. Трепонемы в большом количестве поступают в кровь и распространяются по организму. Вторичный сифилис наступает через 6-8 недель после появления твердого шанкра или через 9-10 недель после заражения. Клинически вторичный сифилис проявляется появлением на коже и слизистых оболочках беспорядочно расположенных высыпаний (розеол, папул, пустул). Элементы высыпаний отличаются поверхностным расположением и исчезают без следа (рисунок 16).

Часто отмечается шелушение папул, причем в центре оно быстро прекращается, что приводит к образованию вокруг папул ободка периферического шелушения – так называемого “воротничка Биетта” (L.Th. Biëtt, французский дерматолог, 1781-1840 гг.).

Локализация сифилитической сыпи на лбу в краевой зоне роста волос называется “корона Венеры” (сифилитическим венцом, венцом Венеры). Наличие

мелких белых (гипопигментированных) пятен на коже шеи и плеч называется ожерельем Венеры (сифилитической лейкодермой).



Рисунок 16 – Высыпания на коже при вторичном сифилисе.

При вторичном сифилисе наблюдается увеличение различных групп лимфатических узлов (полилимфаденит), лихорадка, головная боль, боли в мышцах, суставах, слабость, бессонница. Значительно реже поражаются внутренние органы. Активные проявления сифилиса сменяются периодом скрытой, латентной инфекции, вслед за которым вновь возникает рецидив. При каждом новом рецидиве количество элементов высыпаний уменьшается, а длительность межрецидивных периодов увеличиваются. Общее состояние больных в этот период мало нарушено. Элементы высыпаний содержат большое количество жизнеспособных трепонем. Трепонемы обнаруживаются в большинстве органов и тканей, несмотря на наличие высоких концентраций противотрепонемных антител.

В полости рта вторичный сифилис характеризуется появлением розеол или папул, чаще всего они локализуются на миндалинах, небных дужках, мягком небе, реже – на слизистой оболочке щек, губ, языка, десен. При наличии высыпаний в ротовой полости субъективные ощущения отсутствуют.

Продолжительность вторичного сифилиса (без лечения) колеблется от 2 до 10 и более лет. Число рецидивов может быть 3-4 и более.

В некоторых случаях через 3-3,5 месяца после заражения развивается вторичный сифилис без проявлений первичного сифилиса (без формирования твердого шанкра) – так называемый обезглавленный сифилис. Такое развитие заболевания наблюдается в случае проникновения возбудителя непосредственно в кровь (в частности, у патологоанатомов, акушеров-гинекологов).

Третичный сифилис возникает не ранее 3-5 лет от момента заражения у больных, которые недостаточно или совсем не лечились (примерно у 30% нелеченых больных). Продолжительность третичного сифилиса составляет несколько лет. Третичный сифилис проявляется образованием бугорков (инфекционных гранул с характерным строением) или гумм. Этот период сифилиса характеризуется деструктивными изменениями в органах и тканях и тяжелыми функциональными расстройствами.

Бугорок имеет полушаровидную или плоскую форму, медно-красный цвет, плотную консистенцию, четкие границы. Бугорковые высыпания локализуются преимущественно на губах.

Гумма представляет собой узел величиной с грецкий орех, безболезненный, не спаянный с окружающей тканью. Гуммы формируются в коже (рисунок 17), костях, нервной ткани.



Рисунок 17 – Сифилитическая гумма.

Со временем центральная часть бугорка или гуммы некротизируется, образуется язва. Заживление гуммозной язвы продолжается в течение 3-4 месяцев и почти не сопровождается болезненными ощущениями. После заживления формируется глубокий втянутый рубец. Гуммы содержат небольшое количество трепонем, которые локализуются в глубине инфильтрата, поэтому больные в третичном периоде мало заразительны.

При третичном сифилисе в случае неадекватного лечения отмечаются многочисленные прогрессирующие деструктивные изменения различных органов и систем. В органах и тканях формируются гуммы, которые в последующем перерождаются в фиброзные рубцы (рисунок 18).



Рисунок 18 – Деструктивные изменения костной ткани при третичном сифилисе.

У части больных через 8-15 лет может развиваться **нейросифилис** – тяжелое поражение центральной нервной системы (сифилис мозга, спинная сухотка или прогрессирующий паралич).

У больной женщины в случае беременности плод инфицируется трансплацентарно. При этом развивается врожденный сифилис, приводящий часто к выкидышам во второй половине беременности или мертворождениям. В случае рождения жизнеспособного ребенка клинические симптомы заболевания проявляются сразу (ранний врожденный сифилис) или в возрасте 5-15 лет (поздний врожденный сифилис). Для раннего врожденного сифилиса характерны папулезно-

розеолёзные высыпания, сифилитическая пузырчатка, поражения внутренних органов (печень, селезёнка) и нервной системы (менингиты, менингоэнцефалиты). Для позднего врожденного сифилиса характерны следующие симптомы: кератит, зубы Гетчинсона (верхние средние резцы имеют полулунную выемку по свободному краю), седловидный нос (рисунок 19), врожденная глухота, изменения большеберцовых костей (“саблевидные голени”), различные аномалии развития центральной нервной системы.



Рисунок 19 – Зубы Гетчинсона (а) и седловидный нос (б) при врожденном сифилисе.

Эти изменения возникают при воздействии бледной трепонемы на ткани плода. Правильное лечение матери во время беременности предупреждает развитие врожденного сифилиса.

Иммунитет

Иммунитет развивается через 10-14 дней после появления твердого шанкра и сохраняется до тех пор, пока в организме есть трепонемы (нестерильный инфекционный иммунитет). Максимальной активности иммунитет достигает во вторичном периоде. На второй неделе заболевания в организме вырабатываются IgM, а через 3-4 недели образуются IgG, которые сохраняются длительной время (годы и десятилетия).

При сифилисе возможно развитие суперинфекции и реинфекции.

Суперинфекция – это новое заражение на фоне продолжающегося инфекционного процесса. Суперинфекция развивается:

- при повторном заражении в течение инкубационного периода и в первые 10-14 дней первичного периода, то есть пока не сформировался нестерильный иммунитет;
- у больных в позднем третичном периоде (незначительное количество трепонем в организме не в состоянии поддерживать на должном уровне иммунобиологическую реактивность организма);
- при недостаточном лечении, особенно в первичном периоде (недостаточное лечение препятствует формированию нестерильного иммунитета).

Реинфекция – это повторное заражение человека, ранее болевшего сифилисом, но излечившегося и утратившего инфекционный иммунитет.

Диагностика сифилиса

Диагностика сифилиса регламентируется приказом Минздрава России от 26.03.2001 г. №87 “О совершенствовании серологической диагностики сифилиса”. В диагностике сифилиса используются следующие методы:

- **прямые методы** - выявление возбудителя микроскопией в темном поле, заражением животных, молекулярно-биологическими методами детекции ДНК возбудителя;

- **непрямые серологические методы** - определение специфических антител.

Культуральные методы (посев материала на питательные среды и выделение чистой культуры возбудителя) в диагностике сифилиса не используются в связи с тем, что возбудитель практически не растет на питательных средах. Метод обнаружения возбудителя путем заражения кроликов в яичко (**RIT** – Rabbit infectivity test) в диагностических лабораториях также не используется. В настоящее время биологический метод (заражение животных) применяется только в исследовательских учреждениях для оценки чувствительности других методов.

Методами непосредственного выявления возбудителя в исследуемом материале являются метод темнопольной микроскопии (обнаружение возбудителя) и полимеразная цепная реакция – ПЦР (установление наличия в биопробе ДНК возбудителя).

Темнопольная микроскопия служит основным методом прямой визуализации *T. pallidum*. Этот метод используется при манифестных клинических проявлениях заболевания. В качестве исследуемого материал используют отделяемое твердого шанкра, пунктат увеличенных лимфатических узлов, соскобы розеол, кровь, спинномозговую жидкость. Каплю исследуемого материала помещают на предметное стекло и накрывают покровным стеклом, на которое наносят иммерсионное масло. При микроскопии используют специальный темнопольный конденсор, объектив x40 и окуляр x10. В темном поле *T. pallidum* выглядит в виде тонкой серебристой спирали, совершающей плавные движения (рисунок 20).

В некоторых случаях требуется исследование **окрашенных препаратов**. Наиболее распространенными методами окраски являются импрегнация серебром по Морозову и окраска по Романовскому-Гимзе.

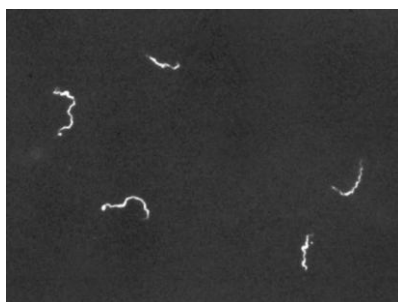


Рисунок 20 – *T. pallidum*, темнопольная микроскопия

ПЦР является эффективным методом диагностики первичного и вторичного сифилиса: чувствительность метода составляет 70-90%, специфичность – 99%. Однако ПЦР в диагностике сифилиса в России имеет исследовательский статус.

Серологические методы диагностики сифилиса подразделяются на **нетрепонемные** (скрининговые) и **трепонемные** (диагностические) тесты.

Самой распространенной серологической реакцией на сифилис является реакция Вассермана (РВ, RW). Для ее проведения берут венозную кровь, получают сыворотку и инактивируют в ней комплемент путем прогревания. Затем одну часть сыворотки обрабатывают трепонемным антигеном (реакция связывания комплемента с трепонемным антигеном – **РСКт**), а другую часть сыворотки обрабатывают кардиолипиновым антигеном (реакция связывания комплемента с кардиолипиновым антигеном – **РСКк**).

Сущность **реакции связывания комплемента (РСК)** состоит в том, что противотрепонемные антитела сыворотки крови больного человека связываются с антигеном (трепонемным или кардиолипиновым). Для визуализации образовавшегося комплекса используют комплемент и гемолитическую систему (смесь эритроцитов барана и гемолитической сыворотки, то есть сыворотки крови кроликов, иммунизированных эритроцитами барана). В случае образования комплекса антитела с антигеном комплемент присоединится к этому комплексу, и эритроциты выпадут в осадок (положительная реакция). При отсутствии антител комплемент соединится с гемолитической системой и вызовет гемолиз эритроцитов (отрицательная реакция). Результат реакции оценивают по степени гемолиза:

- полная или значительная задержка гемолиза - положительная реакция (++++, +++);
- частичная задержка гемолиза - слабоположительная реакция (++);
- незначительная задержка гемолиза - сомнительная реакция (+);
- полный гемолиз - отрицательная реакция (-).

Возможные результаты РСК представлены на рисунке 21.

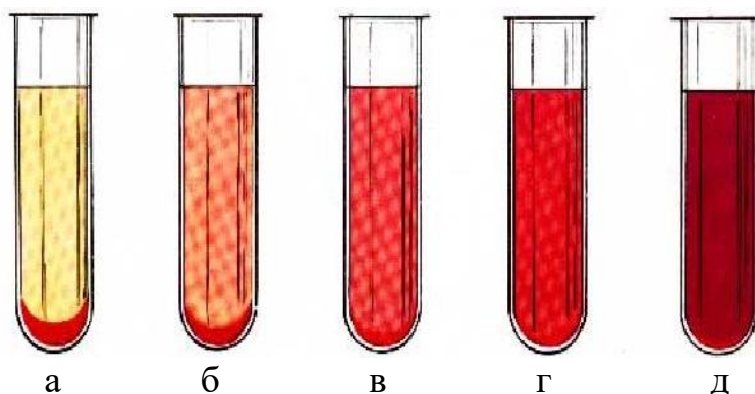


Рисунок 21 – Реакция Вассермана: а – полная задержка гемолиза (++++); б – выраженная задержка гемолиза (+++); в – частичная задержка гемолиза (++) ; г – слабая задержка гемолиза (+); д – полный гемолиз (“лаковая кровь”).

При постановке РСК с трепонемным антигеном (РСКт) используется озвученный ультразвуком антиген, полученный из нескольких штаммов бледной трепонемы. При постановке РСК с кардиолипиновым антигеном (РСКк) применяют

антиген, представляющий собой высокоочищенный аспиртовой экстракт из мышц бычьего сердца (рисунок 22).



Рисунок 22 – Кардиолипиновый антиген для РСК.

В нашей стране **реакция Вассермана** входила в состав комплекса стандартных серологических реакций на сифилис, однако в последние годы практически **не используется**. За рубежом эта реакция в клинической лабораторной практике не применяется.

Нетрепонемные тесты направлены на выявление антител к липидам разрушенных мембран трепонем или тканей хозяина. Для постановки этих реакций используют только кардиолипиновый антиген. Комплексы антигена с антителами (если таковые имеются) выпадают в осадок. Эти тесты не всегда являются специфичными в отношении сифилиса, но они в большинстве случаев позволяют установить предварительный диагноз. К нетрепонемным тестам относятся:

- реакция Вассермана, реакция связывания комплемента с кардиолипиновым антигеном - РСКк;
- TRUST (Toluidin Red Unheated Serum Test) - тест с толуидиновым красным и непрогретой сывороткой;
- USR (Unheated Serum Reagins) – тест определения активных реагинов плазмы;
- VDRL (Venereal Disease Research Laboratory - лаборатория изучения венерических заболеваний – лаборатория разработчик метода);
- RPR (Rapid Plasma Reagin) – тест быстрых плазменных реагинов или быстрый плазмареагиновый тест (отечественный аналог - микрореакция преципитации, МРП).

TRUST представляет собой макрофлокуляционный нетрепонемный тест на картонных карточках. Антиген для данного теста сорбирован на мелкодисперсной суспензии красителя толуидинового красного. Реакция проводится с плазмой или сывороткой крови.

USR также относится к группе микрофлокуляционных тестов. Он отличается от VDRL модификацией антигена: в него добавлены холинхлорид и ЭДТА. USR-тест ставится как с непрогретой сывороткой, так и с плазмой. Учет результатов теста проводится под микроскопом.

VDRL относится к группе микрофлокуляционных тестов. Исследуемая сыворотка и антиген смешиваются в лунках стеклянной пластинки. Образующиеся

комплексы “кардиолипидный антиген – антитело” выявляются в виде мелких хлопьев. Набор для проведения данного теста представлен на рисунке 23.



Рисунок 23 – Набор для проведения VDRL-теста.

RPR-тест осуществляется либо на пластиковых планшетах, либо на картонных карточках с неглубокими лунками (рисунок 24).

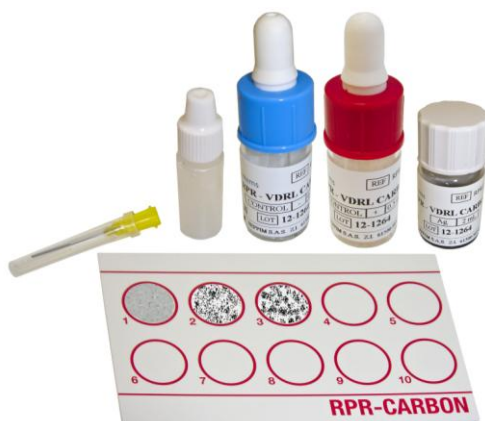


Рисунок 24 – Набор для проведения RPR-теста.

Каплю исследуемой плазмы или сыворотки крови смешивают в лунке с каплей стандартного кардиолипидного антигена, сорбированного на визуализирующем агенте - частичках угля (RPR-антиген). Затем планшету вращают на орбитальном ротаторе для равномерного перемещения реагентов. При взаимодействии антител и антигенов происходит склеивание мелких частичек угля и образование агрегатов. Результаты RPR-теста:

- положительный - при образовании средних и больших агрегатов;
- слабо положительный – при появлении редких небольших агрегатов;
- отрицательный - ровная серая поверхность без видимых агрегатов.

Автоматизированной модификацией RPR-теста является автоматизированный реактивный тест (ART – Automated Reagin Test).

Отечественным аналогом RPR-теста является **LUES-тест** производства “Диагностические системы”.

МРП. В основе МРП лежит образование преципитата в виде хлопьев белого цвета при добавлении кардиолипидного антигена к плазме или сыворотке крови больного сифилисом. Результаты реакции могут быть положительными (++++, +++,

++) или отрицательными. Для реакции микропреципитации выпускается кардиолипиновый антиген АКРЕМИТ - раствор трех высокоочищенных липидов (кардиолипина, лецитина и холестерина) в этиловом спирте.

При положительном нетрепонемном тесте диагноз “сифилис” должен быть обязательно подтвержден трепонемным тестом.

Трепонемные тесты предполагают использование специфических антигенов трепонем. Они применяются для подтверждения диагноза, являются более специфичными и чувствительными. К ним относятся:

- реакция пассивной гемагглютинации (РПГА, ТРНА - *Treponema pallidum* haemagglutination assay);
- реакция иммобилизации бледных трепонем (РИБТ или РИТ, ТРІ - *Treponema pallidum* immobilization test);
- реакция иммунофлюоресценции (РИФ, FTA - *Fluorescent treponemal antibody*);
- иммуноферментный анализ (ИФА);
- иммуноблот.

РПГА основана на склеивании эритроцитов (гемагглютинации), соединенных с антигеном *T. pallidum*, при добавлении к ним антител сыворотки крови больных сифилисом.

Результаты реакции оцениваются следующим образом:

- кольцо из агглютинированных эритроцитов в виде “зонтика” – положительный результат (++++, +++, ++);
- неплотное кольцо, эритроциты образуют рыхлый осадок на дне лунки – сомнительный результат (\pm , +);
- отсутствие агглютинации, эритроциты располагаются на дне лунки в виде “пуговки” – отрицательный результат (-).

Для проведения РПГА выпускаются коммерческие наборы (рисунок 25).



Рисунок 25 – Наборы для диагностики сифилиса с помощью РПГА.

РИТ (РИБТ, реакция Нельсона-Майера) основана на феномене обездвиживания живых трепонем (трепонемы штамма Никольса, полученные после заражения кроликов в яичко) антитрепонемными антителами, присутствующими в исследуемой сыворотке, и комплементом. Для этого к прогретой сыворотке крови добавляют трепонемы и при микроскопии учитывают количество подвижных и неподвижных трепонем. Результаты реакции:

- иммобилизация трепонем более 50% - +++++;
- иммобилизация трепонем 31-50% - +++;
- иммобилизация трепонем 21-30% - ++;
- иммобилизация трепонем до 20% - отрицательный результат.

В связи с тем, что при постановке этой реакции используются живые патогенные трепонемы, постановка реакции трудоемка и требует наличия вивария, в большинстве стран РИБТ используется не для диагностических целей, а в научно-исследовательской работе.

РИФ используется для ранней диагностики сифилиса. Эта реакция дает положительные результаты к концу первой недели с момента инфицирования. Для постановки этой реакции на предметное стекло наносят взвесь живых патогенных бледных трепонем штамма Никольс (из яичка инфицированных кроликов), высушивают и фиксируют ацетоном. На фиксированный препарат наносят исследуемую сыворотку и после экспозиции промывают. Затем препарат обрабатывают меченой флюорохромом сывороткой против иммуноглобулинов человека. При наличии в сыворотке крови больного антитрепонемных антител происходит образование комплекса из фиксированного на стекле возбудителя, антител исследуемой сыворотки и флюоресцирующего компонента (сыворотка против иммуноглобулинов, меченая флюорохромом). При исследовании в люминесцентном микроскопе обнаруживаются светящиеся трепонемы (рисунок 26).

Результаты теста определяются по интенсивности свечения:

- желто-зеленое яркое свечение - +++++;
- зеленое свечение - +++;
- бледно-зеленое свечение - ++;
- еле заметное свечение - +;
- отсутствие свечения – отрицательный результат.

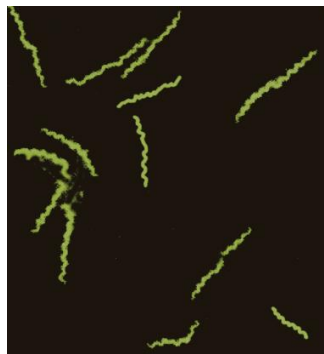


Рисунок 26 – Реакция иммунофлюоресценции.

На практике используется несколько модификаций реакции иммунофлюоресценции: РИФ-200 (FTA-200), РИФ-абс (FTA-abs; FTA-abs double staining; FTA-abs-IgM; РИФ-абс-IgM; 19S-IgM-FTA-abs), РИФц - реакция иммунофлюоресценции с цельной кровью.

ИФА (или ELISA - Enzymelinked immunosorbent assay) позволяет определять наличие антител разных классов (IgM, IgG) в одной пробе, пригоден для ранней диагностики врожденного и приобретенного сифилиса. Принцип метода заключается в выявлении сорбированных в лунках пластикового планшета

антигенов возбудителя сифилиса с помощью антител сыворотки крови больного, конъюгата (антиглобулиновые антитела, меченые ферментом) и субстрата (вещество, изменяющее окраску под влиянием фермента). Для сенсibilизации лунок планшетов используют антигены следующих видов:

- лизатные антигены (получают путем разрушения бледных трепонем ультразвуком);
- пептидные антигены (получают в результате химического синтеза);
- рекомбинантные антигены (получают с помощью методов генной инженерии).

Результаты ИФА оцениваются визуально по 4-балльной системе или инструментально по измерению показателей оптической плотности с помощью специальных ридеров. В настоящее время Минздравом России рекомендованы к применению несколько иммуноферментных тест-систем отечественного производства (ЗАО “Вектор-Бест”, НПО “Диагностические системы”, ТОО “ЭКОлаб”, ГП “Аллерген”, ТОО НИИ “Аквапаст” и др.).

Иммуноблот (Western Blot) является самым современным методом диагностики сифилиса. Принцип метода заключается в том, что сыворотку крови пациента наносят на нитроцеллюлозную мембрану, содержащую антигены *T. pallidum*, разделенные с помощью электрофореза. В настоящее время используют нейлоновые мембраны с пластиковой основой, на которую наносят антигены *T. pallidum*, полученные генно-инженерными способами (рекомбинантный вариант иммуноблота). При наличии антител классов IgM и IgG, на мембране проявляются полосы. Интерпретация результатов производится по положению полос и их интенсивности окрашивания.

В настоящее время в диагностику сифилиса активно внедряется **иммунохроматографический анализ**, позволяющий определять антитела к антигенам *T. pallidum*, иммобилизованным на мембране (тест-полоске). Этот тест позволяет провести диагностику сифилиса в домашних условиях (рисунок 27).



Рисунок 27 – Набор “Иммуно Хром-анти ТР-Экспресс” для экспресс-диагностики сифилиса.

Скринингу на сифилис подвергаются:

- беременные женщины;
- доноры крови и органов для трансплантации;
- работники питания, образования, здравоохранения;
- военнослужащие;
- лица, отбывающие наказание в местах лишения свободы;
- лица, поступающие на стационарное лечение;

- больные, готовящиеся к хирургическому вмешательству.

Диагностика на сифилис (подтверждение сифилиса) проводится:

- лицам, имеющим клинические симптомы сифилиса;
- лицам с любыми генитальными язвами;
- половым партнерам больных сифилисом;
- детям, родившимся от матерей, больных сифилисом;
- для подтверждения диагноза сифилиса.

Лечение

Основным методом лечения сифилиса является антибиотикотерапия. Применяют антибиотики пенициллинового ряда. Наряду с антибиотиками используются висмутсодержащие препараты. Можно использовать эритромицин, цефалоспорины. Чем раньше начато лечение, тем лучше результаты.

Профилактика

Профилактика сифилиса заключается в раннем выявлении и лечении источников инфекции, половой гигиене, тестировании донорской крови. Специфических средств профилактики сифилиса не разработано.

Вопросы для контроля усвоения материала

1. Строение и тинкториальные свойства трепонем.
2. Культуральные и биохимические особенности бледной трепонемы.
3. Факторы патогенности бледной трепонемы и патогенез сифилиса.
4. Эпидемиология сифилиса.
5. Клинические проявления сифилиса.
6. Методы лабораторной диагностики сифилиса.
7. Принципы лечения и профилактики сифилиса.

Тренировочные тестовые задания

1. Возбудитель сифилиса открыли:

- Л. Пастер
- Р. Кох
- + Ф. Шаудинн и Э. Хоффманн
- Л.С. Ценковский
- А. Нейссер

2. Возбудитель сифилиса относится к семейству:

- *Rickettsiaceae*

- + *Spirochaetaceae*
- *Spirillaceae*
- *Vibrionaceae*
- *Enterobacteriaceae*

3. Возбудитель сифилиса относится к роду:

- *Vibrio*
- *Salmonella*
- *Escherichia*
- *Brucella*
- + *Treponema*

4. Возбудитель сифилиса:

- *V. cholerae*
- *F. tularensis*
- + *T. pallidum*
- *B. anthracis*
- *Y. pestis*

5. Возбудитель сифилиса:

- *Treponema denticola*
- *Treponema vincentii*
- + *Treponema pallidum*
- *Treponema carateum*
- *Treponema bryantii*

6. Возбудитель сифилиса представляет собой:

- грамположительную палочку
- + спирохету
- грамотрицательный кокк
- грамположительный кокк
- спорообразующую палочку

7. Для трепонем характерно:

- образование спор
- + наличие фибрилл
- окраска по Граму в фиолетовый цвет
- наличие нескольких плазмид
- + наличие блефаропластов

8. Для трепонем характерно:

- + наличие равномерно расположенных завитков
- + количество завитков 8-12
- количество завитков 1
- + возможность образования L-форм
- внутриклеточное расположение в организме

9. Бледная трепонема:

- образует споры
- + образует цисты покоя
- неподвижная
- грамположительная
- + имеет 8-12 завитков

10. Факторами патогенности трепонем являются:

- + редкие белки наружной мембраны
- экзотоксины
- устойчивость к солям
- устойчивость к антибиотикам
- + фибриллы

11. Основной путь заражения человека сифилисом:

- пищевой
- водный
- + половой
- инъекционный
- трансмиссивный

12. Пути передачи при сифилисе:

- трансмиссивный
- алиментарный
- + половой
- воздушно-капельный
- + трансплацентарный

13. Источник заражения человека сифилисом:

- пищевые продукты
- вода
- + больной сифилисом человек
- животные
- почва

14. В диагностике сифилиса используется реакция:

- Манту
- Пирке
- + Вассермана
- Райта
- Асколи

15. Диагноз первичного сифилиса подтверждают с помощью:

- постановки реакции Манту
- реакции Видаля
- + микроскопии в тёмном поле

- микроскопии окрашенных по Граму мазков
- реакции преципитации

16. Для сифилиса характерно:

- высокая устойчивость возбудителя к окружающей среде
- + передача возбудителя половым путем
- формирование стойкого иммунитета
- передача возбудителя алиментарным путем
- передача возбудителя воздушно-капельным путем

17. Для вторичного сифилиса характерно:

- наличие карбункула
- образование твердого шанкра
- поражение центральной нервной системы
- + генерализованный характер инфекции
- формирование стойкого иммунитета

18. Образование твердого шанкра при сифилисе характерно для:

- инкубационного периода
- + первичного сифилиса
- вторичного сифилиса
- третичного сифилиса
- нейросифилиса

19. Появление высыпаний в виде папулы, везикулы и пустулы при сифилисе характерно для:

- инкубационного периода
- первичного сифилиса
- + вторичного сифилиса
- третичного сифилиса
- нейросифилиса

20. Формирование гумм при сифилисе характерно для:

- инкубационного периода
- первичного сифилиса
- вторичного сифилиса
- + третичного сифилиса
- продромального периода

21. Проявление сифилиса в форме прогрессивного паралича характерно для:

- инкубационного периода
- первичного сифилиса
- вторичного сифилиса
- продромального периода
- + нейросифилиса

22. Проявление сифилиса в форме спинной сухотки характерно для:

- инкубационного периода
- первичного сифилиса
- вторичного сифилиса
- + нейросифилиса
- периода реконвалесценции

23. Диагностика вторичного и третичного сифилиса включает:

- выявление ГЧЗТ
- + выявление антител
- выделение чистой культуры
- обнаружение возбудителя
- не проводится

24. Диагностика первичного сифилиса включает:

- выделение чистой культуры
- биопробу на кроликах
- + темнопольную микроскопию отделяемого шанкра
- выявление антител
- обнаружение возбудителя в крови

25. В диагностике сифилиса используются:

- реакция кольцепреципитации
- + микрореакция преципитации
- + реакция иммобилизации трепонем
- окраска по Цилю-Нельсену
- окраска по Бурри-Гинсу

26. Специфическая профилактика сифилиса проводится с помощью:

- живой вакцины
- убитой вакцины
- + не разработана
- химической вакцины
- антибиотиков

Примечание: знаком “+” отмечены правильные ответы.

Учебная и методическая литература

1. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии: Учебное пособие для студентов медицинских вузов / Под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 236 с.: ил.

2. Инфекционные болезни и эпидемиология: Учебник / В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико, Б.К. Данилкин. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 816 с.: илл.

3. Коротяев А.И. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология: Учебник для студентов мед. вузов / А.И. Коротяев, С.А. Бабичев. - 5-е изд., испр. и доп. – СПб.: СпецЛит, 2012. – 759 с.: ил.

4. Медицинская микробиология: учебник. 4-е изд. Поздеев О.К. / Под ред. В.И. Покровского. – 2010. – 768 с.

5. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учебник для студентов медицинских вузов. Под ред. А.А. Воробьева. Учебники и учеб. пособия для высшей школы. Издательство: Медицинское информационное агентство, 2012. – 702 с.

6. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. В 2-х т. Том 1 : учеб. по дисциплине “Микробиология, вирусология и иммунология” для студентов учреждений высш. проф. образования, обучающихся по специальностям 060101.65 “Лечеб. дело”, 060103.65 “Педиатрия”, 060104.65 “Медико-профилактич. дело” / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 448 с.: ил.

7. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. В 2-х т. Том 2 : учеб. по дисциплине “Микробиология, вирусология и иммунология” для студентов учреждений высш. проф. образования, обучающихся по специальностям 060101.65 “Лечеб. дело”, 060103.65 “Педиатрия”, 060104.65 “Медико-профилактич. дело” / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 480 с.: ил.

8. Микробиология, вирусология и иммунология: Учебник для студентов медицинских вузов (стоматология). / Под ред. В.Н. Царева. – М.: Практическая медицина, 2010. – 581 с.

9. Микробиология: учеб. для студентов учреждений высш. проф. образования, обучающихся по специальности 060301.65 “Фармация” / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 608 с.: ил.

10. Приказ Минздрава РФ №87 от 26.03.2001 г. “О совершенствовании серологической диагностики сифилиса”.

11. Приказ Минздрава РФ №327 от 25.07.2003 г. “Об утверждении протокола ведения больных ”Сифилис”.

12. Руководство по медицинской микробиологии. Общая и санитарная микробиология. [Кн. 1] / под ред.: А. С. Лабинской, Е.Г. Волиной. - М.: БИНОМ, 2008. - 1080 с. Рекомендовано в качестве учебного пособия для системы последиplomного медицинского образования.

13. Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиологическая и этиологическая диагностика инфекций: руководство. [Кн. 2] / под ред.: А. С. Лабинской, Н. Н. Костюковой, С. М. Ивановой. - М.: БИНОМ, 2010. - 1152 с. Рекомендовано в качестве учебного пособия для системы последиplomного медицинского образования.

14. Частная медицинская микробиология с техникой микробиологических исследований: Учебное пособие / Под ред. А.С. Лабинской, Л.П. Блинковой, А.С. Ещиной. – М.: ОАО “Издательство “Медицина”, 2005. – 600 с.: ил.

25. Интернет – сайты:

- <http://www.microbiology.ru>

- <http://ru.wikipedia.org>

- <http://www.molbiol.ru>

Иллюстрированное учебное пособие

Литусов Николай Васильевич

Возбудитель сифилиса